Münster 1935 No 181 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Über den Einfluß der Erdalkalien auf den anaeroben Kohlenhydratabbau

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde einer Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von
Wilhelm Stridkling
Assistenz-Arzt
aus Wuppertal-Elberfeld

1934

Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. Klinge.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.

Korreferent: Professor Dr. med. et phil. H. Freund.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meiner lieben Mutter!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546002_0053

Ueber den Einfluß der Erdalkalien auf den anaeroben Kohlenhydratabbau.

In einer Reihe von Arbeiten aus dem hiesigen Institut wurde der Nachweis erbracht, daß die Salze der Erdalkalien die intermediären Stoffwechselvorgänge stark beeinflussen. Es hat sich dabei gezeigt, daß bereits geringe Konzentrationen der Salze wirksam sind. Fillinger[1]) prüfte eine Reihe von Dehydrierungsvorgängen im Gewebe, Meier[2]) den Einfluß von Calcium- und Magnesiumsalzen, Clasen[3]) die Einwirkung von Strontium- und Magnesiumsalzen auf die Sauerstoffatmung der Gewebe. Es ließ sich in diesen Arbeiten der Nachweis erbringen, daß Calciumsalze den Magnesiumsalzen bei vielen fermentativen Vorgängen entgegengesetzt, daß Strontiumsalze dagegen den Magnesiumsalzen gleichsinnig wirken. Die Bariumwirkung ähnelt der Calciumwirkung. Aeltere Arbeiten (Literatur bei J. Leibowitz[4])) brauchen hier nicht angeführt zu werden, weil lediglich die Wirkung von sehr hohen, meist isotonischen Lösungen der Erdalkalichloride, die beim lebenden Organismus nie auftreten, geprüft wurde. Es handelt sich in diesen Arbeiten um Untersuchungen der Atmung von isoliertem Gewebe.

In der vorliegenden Arbeit soll die Einwirkung der Erdalkalichloride auf den anaeroben Zuckerabbau im Gewebe nach der im hiesigen Institut üblichen Versuchsanordnung[5]) untersucht werden. Die in den Tabellen angegebenen Konzentration beziehen sich auf die wasserfreien Chloride.

---

[1]) Fillinger: Inaugural-Dissertation, Münster, 1932.
[2]) K. Meier: ebenda 1933.
[3]) Clasen: ebenda 1933.
[4]) Leibowitz: Biochem. Z. 226, 338, 1930.
[5]) Haarmann: Biochem. Z. 255, 103, 142, 1932.

Versuchsserie I.

In den folgenden Versuchen wurde die Milchsäurebildung aus den im Gewebe präformierten Kohlenhydraten unter der Einwirkung der Erdalkalichloride verfolgt. Als Suspensionsflüssigkeit diente in einer Reihe von Versuchen destilliertes Wasser, in anderen Versuchen Phosphatpuffer und Natriumbikarbonatlösung, da nach Versuchen von Meier[6]) die Wirkungsweise von Calcium- und Magnesiumchlorid weitgehend vom Milieu abhängig ist. Als Versuchsmaterial diente Skelettmuskulatur vom Kaninchen und Herzmuskel vom Rind.

Die Versuchsergebnisse sind aus der Tabelle 1 zu entnehmen.

Aus den Versuchen geht hervor, daß die Milchsäurebildung im Gewebe in starkem Maße von der Konzentration der Erdalkalien abhängig ist. Wir beobachten bei allen Erdalkalien Steigerungen und Hemmungen der Milchsäurebildung. Unterschiede in der Reaktionsweise der Salze in den verschiedenen Suspensionsflüssigkeiten lassen sich nicht auffinden.

Die Calciumwirkung besteht im allgemeinen in einer Steigerung der Milchsäurebildung, bei der das Maximum der Wirkung bei den Konzentrationen $2 \cdot 10^{-5}$—$2 \cdot 10^{-4}$ Calciumchlorid liegt. Stärkere Verdünnungen und höhere Konzentrationen setzen die Milchsäurebildung herab. Auffällig ist dies besonders bei den starken Verdünnungen $2 \cdot 10^{-7}$ in den Versuchen 2, 4, 6. Die Anregung der Milchsäurebildung kommt nicht in allen Fällen zur Beobachtung. (Vers. 2, 4, 7.)

Die Milchsäurebildung in Gegenwart von Magnesiumsalzen entspricht mit einigen Einschränkungen der Calciumwirkung. Im Gegensatz zum Calcium setzt die schwächste Magnesiumkonzentration die Milchsäurebildung nicht herab. Während im allgemeinen die Milchsäurebildung beschleunigt verläuft, kommt es nur in wenigen Fällen auch zu einer Hemmung derselben. Das Maximum der Wirkung liegt von Tier zu Tier bei verschieden hohen Magnesiumgaben

Bringt man gleichzeitig Calcium- und Magnesiumsalze zur Anwendung, so ergibt sich eine Gesamtwirkung, die durchaus nicht der Summe der Einzelwirkungen entspricht. Alle theoretisch denkbaren Möglichkeiten kommen zur Beobachtung, wie aus der Tabelle hervorgeht.

Der Einfluß von Strontium- und Bariumsalzen ist wie die

[6]) K. Meier: Inaugural-Dissertation, Münster, 1933.

Tabelle 1.

Skelettmuskel (Kaninchen): Versuch 1—6, 8. Herzmuskel (Rind): Versuch 7.
Suspensionsflüssigkeit: Versuch 1—4 dest. Wasser;
Versuch 5—7 Phosphatpuffer, $P_H = 7{,}0$, m/15; Versuch 8 $NaHCO_3$, 1%.

Nr.	Zusätze	mg %: Milchsäure						
		direkter Versuch	Kontroll-versuch	Konzentration der Chloride:				
				2.10^{-7}	2.10^{-6}	2.10^{-5}	2.10^{-4}	2.10^{-3}
1	$CaCl_2$	495	615	605	679	724	684	—
	$MgCl_2$			684	703	715	694	—
	$CaCl_2+MgCl_2$			—	—	—	686	—
	$SrCl_2$			700	637	665	680	—
	$BaCl_2$			634	686	688	686	—
2	$CaCl_2$	548	681	618	669	675	672	—
	$MgCl_2$			663	690	648	638	—
	$CaCl_2+MgCl_2$			636	657	645	675	—
	$SrCl_2$			649	630	615	663	—
	$BaCl_2$			676	645	660	675	—
3	$CaCl_2$	392	540	—	—	835	850	540
	$MgCl_2$			—	—	542	575	510
	$SrCl_2$			—	—	570	735	560
	$BaCl_2$			—	—	546	594	738
4	$CaCl_2$	508	648	582	606	552	586	635
	$MgCl_2$			630	574	528	582	648
	$CaCl_2+MgCl_2$			624	534	528	630	654
	$SrCl_2$			660	648	630	606	606
	$BaCl_2$			568	600	666	552	564
5	$CaCl_2$	404	624	606	685	720	726	—
	$MgCl_2$			624	706	680	745	—
	$CaCl_2+MgCl_2$			594	630	670	730	—
	$SrCl_2$			715	600	636	690	—
	$BaCl_2$			575	600	715	674	—
6	$CaCl_2$	555	665	616	721	724	688	—
	$MgCl_2$			678	684	676	630	—
	$CaCl_2+MgCl_2$			—	—	—	698	—
	$SrCl_2$			630	714	645	635	—
	$BaCl_2$			660	655	670	659	—
7	$CaCl_2$	363	552	540	546	519	426	—
	$MgCl_2$			456	492	561	546	—
	$CaCl_2+MgCl_2$			460	508	513	561	—
8	$CaCl_2$	510	660	—	—	664	720	634
	$MgCl_2$			—	—	670	660	652
	$SrCl_2$			—	—	650	706	578
	$BaCl_2$			—	—	578	628	588

der Calcium- und Magnesiumsalze nicht einheitlich. Auffällig ist, daß starke Verdünnungen $2 \cdot 10^{-7}$ und hohe Konzentrationen $2 \cdot 10^{-4}$ Strontiumchlorid (Vers. 1, 2, 5, 6) annähernd gleich stark wirksam sind. Man findet hier in den ersten drei Versuchen zwei Maxima der Milchsäurewerte. Im vierten Versuch dagegen zwei Minima. In mittleren Konzentrationen $2 \cdot 10^{-6}$ und $2 \cdot 10^{-5}$ liegen die Milchsäurewerte in den ersten drei Versuchen tiefer als für die schwächeren und stärkeren Verdünnungen, im vierten Versuch dagegen höher. Lediglich im Versuch 4 nimmt die Milchsäurebildung mit der Konzentration ab.

Versuchsserie II.

Die im Gewebe nachgebildete Milchsäure wird durch die Menge der im Gewebe präformierten Kohlenhydrate bestimmt. Setzt man dem Gewebe Kohlenhydrate zu, so werden dieselben zu Milchsäure abgebaut. Hinsichtlich ihres Milchsäurebildungsvermögens aus zugesetzten Kohlenhydraten verhalten sich die einzelnen Organe des Körpers verschieden. Nach den Untersuchungen von Haarmann[7]) lassen sich die Organe in zwei Gruppen teilen, je nach dem sie Glykogen oder Glukose in größerem Umfange zur Milchsäurebildung heranziehen. Allein der Skelettmuskel baut Glykogen leicht zu Milchsäure ab, nicht aber Glukose; alle übrigen Organe verhalten sich umgekehrt, d. h. sie führen Glukose in starkem Umfange in Milchsäure über, nicht aber Glykogen. Die Versuchsergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt.

Calciumchlorid steigert meistens die Milchsäurebildung aus Glykogen; das Maximum liegt bei den stärkeren Verdünnungen von $2 \cdot 10^{-7}$—$2 \cdot 10^{-5}$. Bei Hundemuskulatur, die nach Versuchen von Haarmann[8]) in ihrem Verhalten von Kaninchenmuskulatur abweicht, indem sie Glykogen in stark wechselndem Umfange zu Milchsäure umwandelt, liegt das Maximum der Wirkung auf die Milchsäurebildung bei der stärksten Calciumchloridkonzentration.

Von besonderer Bedeutung ist das Verhalten des Herzmuskels, der Glykogen nicht nennenswert zu Milchsäure spaltet. Glykogen kann hier sogar die Milchsäurebildung hemmen (Versuch 7). Sehr stark ist die Calciumwirkung in Versuch 6. Mittlere Calciumkonzentrationen haben hier die Menge der aus dem Glykogen entstandenen Milchsäure enorm gesteigert. Während

[7]) Haarmann: Biochem. Z. 255, 103, 1932.
[8]) Haarmann: l. c.

Tabelle 2. Glykogenzusatz.

Skelettmuskel: Versuch 1—4 Kaninchen, Versuch 5 Hund;
Herzmuskel (Rind): Versuch 6 uud 7.

Suspensionsflüssigkeit: Versuch 4 dest. Wasser;
Versuch 1, 3, 6 und 7 Phosphatpuffer; Versuch 2 und 5 $NaHCO_3$.

Nr.	Zusätze	mg %: Milchsäurè						
		direkter Vers.	Nullvers.	Glykogen Kontrolle	Konzentration der Chloride:			
					2.10^{-7}	2.10^{-6}	2.10^{-5}	2.10^{-4}
1	$CaCl_2$	606	762	1360	1470	1332	1330	1356
	$MgCl_2$				1410	1326	1260	1262
	$CaCl_2+MgCl_2$				1564	1500	1500	1440
	$SrCl_2$				1250	1200	1416	1182
	$BaCl_2$				1266	1440	1500	1560
2	$CaCl_2$	606	732	1024	1072	1066	1110	1020
	$MgCl_2$				1020	1008	990	900
	$CaCl_2+MgCl_2$				1144	1008	972	918
	$SrCl_2$				1084	996	962	900
	$BaCl_2$				984	978	990	900
3	$CaCl_2$	620	650	1180	1250	1245	1395	1205
	$MgCl_2$				1155	1350	1260	1210
	$CaCl_2+MgCl_2$				1270	1365	1375	1455
	$SrCl_2$				1230	1330	1325	1375
	$BaCl_2$				1155	1305	1310	1435
4	$CaCl_2$	549	681	717	790	726	720	714
	$MgCl_2$				796	684	717	789
	$CaCl_2+MgCl_2$				768	765	774	762
	$SrCl_2$				708	774	702	696
	$BaCl_2$				651	696	720	831
5	$CaCl_2$	396	465	524	501	507	510	606
	$MgCl_2$				546	609	630	678
	$CaCl_2+MgCl_2$				519	672	684	633
	$SrCl_2$				558	630	681	552
	$BaCl_2$				648	663	648	669
6	$CaCl_2$	356	372	443	438	702	626	434
	$MgCl_2$				735	775	690	660
	$SrCl_2$				450	815	599	472
	$BaCl_2$				407	626	578	605
7	$CaCl_2$	363	552	402	411	465	468	495
	$MgCl_2$				393	465	468	426
	$CaCl_2+MgCl_2$				420	474	474	555

im Kontrollversuch 71 mg % Milchsäure gegenüber dem Nullversuch (ohne jeden Zusatz) entstanden sind, beträgt die Menge der nachgebildeten Milchsäure bei einer Calciumkonzentration von $2 \cdot 10^{-6}$ 330 mg %. Bei einem dem Blutserum entsprechenden Calciumchloridgehalt von $2 \cdot 10^{-4}$ ist eine Calciumwirkung nicht nachweisbar.

Der Einfluß des Magnesiumchlorids auf den Glykogenabbau ist im allgemeinen etwas geringer als der des Calciumchlorids: Steigerung der Milchsäurebildung bei mittleren Konzentrationen und Hemmung in höherer Dosierung. Dieses Verhalten finden wir bei Kaninchenmuskulatur in gepufferter Suspensionsflüssigkeit. In ungepufferter Lösung (Vers. 4) haben sich die Verhältnisse etwas verschoben. Hier sind mittlere Konzentrationen wirkungslos, die übrigen steigern den Abbau des Glykogens. Die Milchsäurebildung aus Glykogen durch Hundemuskulatur steigt im Gegensatz zum Kaninchenmuskel mit der Konzentration an. Im Kontrollversuch sind 59 mg % Milchsäure entstanden. Nach Zusatz von Magnesiumchlorid in einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ dagegen 213 mg %.

Sehr stark spricht der Herzmuskel (Vers. 6) auf Magnesium an. Das Maximum der Wirkung liegt wie auch beim Calcium bei einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-6}$. Die Milchsäurewerte sind hier 403 mg % aus dem Glykogen gebildete Milchsäure gegenüber dem Kontrollversuch ohne Magnesiumzusatz von 71 mg %. Mit zunehmender Dosierung nimmt die Milchsäurebildung ab, bleibt aber immer noch gesteigert.

Kombinierter Zusatz von Calcium- und Magnesiumchlorid ergibt in phosphatgepufferter Lösung (Vers. 1 u. 3) eine Gesamtwirkung, die nicht der Summe der Einzelwirkungen entspricht. Die Milchsäurebildung ist stark gesteigert. Die Hemmung der Milschsäurebildung durch Magnesiumsalze in den drei höheren Konzentrationen in Versuch 1 wird durch Calciumsalze, die in diesen Verdünnungen die Milchsäurebildung unbeeinflußt lassen, nicht nur aufgehoben, sondern sogar recht erheblich verstärkt, d. h. daß die Magnesiumwirkung durch Calciumzusatz verstärkt wird und zwar sowohl bei den fördernden wie bei den hemmenden Konzentrationen. Etwas ähnliches gilt auch für Versuch 3. In Natriumbikarbonatlösung (Vers. 2), der mit Muskulatur desselben Tieres von Versuch 1 ausgeführt wurde, tritt diese potenzierte Wirkung nicht ein. Durch das Magnesium ist die Calciumwirkung ausgeschaltet, sodaß nur die Magnesiumwirkung zutage tritt. Lediglich in der stärksten Verdünnung sehen wir eine Potenzierung der Wirkung. In der Herzmuskulatur vom Rind (Vers. 6) tritt nur die Magnesiumwirkung hervor.

Die Abhängigkeit der Milchsäurebildung vom Milieu läßt sich an dem Beispiel des Strontiums und Bariums zeigen. In phosphatgepuffter Lösung nimmt bei diesen beiden Salzen die Milchsäurebildung mit der Konzentration zu (Vers. 1, 3), in Natriumbikarbonatlösung dagegen ab. In stärkeren Verdünnungen liegen die Milchsäurewerte in Versuch 1 unter denen des Kontrollversuches in Versuch 3 entsprechen sie ihm annähernd. Eine Verschlechterung der Milchsäureausbeute haben wir auch bei der schwächsten Bariumkonzentration in ungepufferter Lösung, ferner in dem ersten Rinderherzversuch. Stärkere Steigerungen treten vor allem in der Hundemuskulatur in ungepuffter Lösung auf. Besonders vermerkt sei der gewaltige Einfluß von Strontiumchlorid in einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-6}$ auf die Milchsäurebildung aus Glykogen im Rinderherzen. Bei dieser Konzentration wird die stärkste Anregung der Milchsäurebildung durch Erdalkalisalze überhaupt beobachtet. Es wird hier 443 mg % Milchsäure aus dem Glykogen gebildet, im Kontrollversuch dagegen nur 71 mg %.

Aus den Versuchen geht hervor, daß die vier Erdalkalisalze die Spaltung des Glykogens in Milchsäure nicht in gleicher Weise beeinflussen. Um über den Mechanismus der Giftwirkungen nähere Aussagen machen zu können, ist es erforderlich neben der Milchsäurebildung aus Glykogen auch das Auftreten der sog. reduzierenden Zwischenkohlenhydrate gleichzeitig zu verfolgen.

In Tabelle 3 sind drei Bilanzversuche wiedergegeben, in denen die Milchsäure und die reduzierenden Zucker gleichzeitig bestimmt wurden.

Im Versuch 1 mit Hundemuskulatur, in dem die Milchsäurebildung aus Glykogen nur gering ist, hat auch das Calcium die Milchsäurebildung mit Ausnahme der physiologischen Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ nicht gesteigert. In den stärkeren Verdünnungen sind die reduzierenden Zucker unter der Calciumwirkung vermindert, d. h. der Abbau des Glykogens ist herabgesetzt; in höheren Konzentrationen besonders deutlich bei der Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ haben sowohl die Milchsäure als auch die reduzierenden Zucker zugenommen. Das würde bedeuten, daß der Abbau des Glykogens, da Milchsäure und die reduzierenden Zucker die tieferen Abbaustufen des Glykogens sind, gesteigert ist.

Unter dem Einfluß von Magnesiumsalzen sind die Werte für die Milchsäure und reduzierenden Zucker bei allen Konzentrationen höher als im Kontrollversuch. Mithin liegt ein gesteigerter Glykogenabbau vor. Diese Anregung der Glykogenspaltung

Tabelle 3. Glykogenolyse (Bilanzen).

Skelettmuskel: Vers. 1 Hund, Vers. 2 Kaninchen, Vers. 3: Herzmuskel, Rind.
Suspensionsflüssigkeit: Versuch 1 $NaHCO_3$, Versuch 2 und 3 Phosphatpuffer.

Nr.	Zusätze	direkter Vers.	Nullvers.	Glykogen					
				Konzentration der Chloride:					
				0,0	2.10^{-7}	2.10^{-6}	2.10^{-5}	2.10^{-4}	2.10^{-3}
		Milchsäure: mg %							
1	$CaCl_2$	396	465	524	501	507	510	606	504
	$MgCl_2$				546	609	630	678	656
	$CaCl_2+MgCl_2$				519	672	684	633	543
	$SrCl_2$				558	630	681	552	534
	$BaCl_2$				648	663	648	669	534
		Reduktionswert in mg % Glukose							
	$CaCl_2$	336	455	955	890	890	920	1038	1050
	$MgCl_2$				1030	1158	1090	1116	1110
	$CaCl_2+MgCl_2$				940	1030	1050	1020	1078
	$SrCl_2$				1078	1030	1118	1038	990
	$BaCl_2$				1030	970	990	960	1120
		Milchsäure: mg %							
2	$CaCl_2$	620	650	1180	1250	1245	1395	1205	
	$MgCl_2$			„	1155	1350	1260	1270	
	$CaCl_2+MgCl_2$			„	1270	1365	1375	1455	
	$SrCl_2$			„	1230	1330	1325	1375	
	$BaCl_2$			„	1155	1305	1310	1435	
		Reduktionswert in mg % Glukose							
	$CaCl_2$	425	465	644	644	594	535	574	
	$MgCl_2$			„	654	604	586	594	
	$CaCl_2+MgCl_2$			„	624	644	662	594	
	$SrCl_2$			„	574	624	672	594	
	$BaCl_2$			„	712	704	654	514	
		Milchsäure: mg %							
3	$CaCl_2$	356	372	443	438	702	626	434	
	$MgCl_2$				735	775	690	660	
	$CaCl_2+MgCl_2$				—	—	—	649	
	$SrCl_2$				450	815	599	472	
	$BaCl_2$				407	626	605	578	
		Reduktionswert in mg % Glukose							
	$CaCl_2$	264	357	368	443	430	381	385	
	$MgCl_2$				201	192	180	155	
	$CaCl_2+MgCl_2$				—	—	—	434	
	$SrCl_2$				443	304	277	353	
	$BaCl_2$				448	425	348	184	

haben wir auch bei gleichzeitiger Darreichung der beiden Salze (Calcium und Magnesium) sowie bei Strontium- und Bariumsalzen. Versuch 2 mit Kaninchenmuskulatur gibt ein ähnliches Wirkungsbild. Die Milchsäurewerte sind hier gegenüber dem Kontrollversuch gesteigert, was an sich schon für eine gesteigerte Glykogenspaltung spricht. Die Zuckerwerte sind zumeist nicht erhöht, sondern sogar vermindert. Die Ursache ist darin zu suchen, daß beim Hundemuskel der Glykogenabbau bei den reduzierenden Zuckern stehen bleibt, nicht aber im Kaninchenmuskel. Dieses Verhalten kommt besonders deutlich bei Betrachtung der Zuckerwerte zum Ausdruck. Beim Hundemuskel machen die auf das Glykogen entfallenden Zucker 500 mg %, bei der Kaninchenmuskulatur dagegen nur 179 mg % aus. Bei gleichbleibender Glykogenspaltung müssen also bei gesteigerter Milchsäurebildung die Werte für die reduzierenden Zucker abfallen. Bleiben sie dagegen bei gesteigerter Milchsäurebildung gleich, so ist der Glykogenabbau im Ganzen angeregt.

Diese Wechselbeziehungen zwischen Milchsäurebildung und dem Auftreten von reduzierenden Zuckern sind besonders klar am Versuch 3 (Herzmuskel Rind) zu ersehen. Bei gesteigerter Milchsäurebildung, besonders deutlich bei Magnesium- und Strontiumchlorid sind die reduzierenden Zucker vermindert. Die Summe aus Milchsäurebildung und Hexosezunahme übertrifft jedoch die des Kontrollversuches bei weitem. Bei einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-6}$ beträgt sie:

für Calciumchlorid 330 mg % Milchsäure + 73 % Hexose = 403 mg %;

für Magnesiumchlorid 403 mg % Milchsäure + (— 163 % Hexose) = 240 mg %;

für Strontiumchlorid 443 mg% Milchsäure + (— 53% Hexose) = 390 mg %;

und für Bariumchlorid 254 mg % Milchsäure + (68 % Hexose) = 322 mg %.

Bei dieser Konzentration wird also der Glykogenabbau im Herzmuskel durch alle vier Erdalkalisalze stark angeregt, und zwar am stärksten durch Calcium- und Strontiumsalze. Die soeben beschriebenen Versuche haben den Nachweis erbracht, daß der erste Angriffspunkt der Erdalkalien auf den Glykogenabbau bereits bei den hydrolytischen Spaltungsvorgängen zu suchen ist, die das Glykogenmolekül durch die Gewebsamylase, die auch als Glykogenase bezeichnet wird, in einfachere Zucker überführt.

Versuchsserie III.

Das Hexosediphosphat als Milchsäurebildner entspricht mit kleinen Einschränkungen dem Glykogen, d. h. es wird nur vom Skelettmuskel leicht in Milchsäure gespalten. Die Milchsäurebildung geht auch im Gegensatz zum Glykogen in ungepufferter Lösung vor sich. (Vgl. Haarmann[9]). Die Versuchsergebnisse sind in der Tabelle 4 zusammengefaßt.

Calciumchlorid beschleunigt in mittleren Konzentrationen den Abbau der Hexosediphosphorsäure und hebt ihn bei der stärksten Konzentration von $2 \cdot 10^{-3}$, also in der zehnfachen Calciumkonzentration im Blute fast vollkommen auf (Vers. 4 u. 5). Bei der physiologischen Calciumkonzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ ist in drei von sechs Versuchen die Milchsäure vermehrt, in einem Versuch gleich dem Kontrollversuch, und in zwei weiteren Versuchen gehemmt.

Magnesiumsalze führen ganz allgemein zu einer Steigerung der aus dem Hexosediphosphat entstandenen Milchsäuremenge. Das Maxium der Wirkung liegt von Tier zu Tier bei wechselnden Konzentrationen. Selbst bei der stärksten Dosierung ist in zwei von drei Fällen die Milchsäure vermehrt. Das Magnesium wirkt hier also dem Calcium gegenüber entgegengesetzt.

Bei gleichzeitigem Zusatz von Calcium- und Magnesiumchlorid sind alle schon früher besprochenen Möglichkeiten verwirklicht. Je nach Konzentration ist einmal die Calcium-, ein anderes Mal die Magnesiumwirkung vorherrschend. In anderen Fällen ergibt sich eine Gesamtwirkung, die aus der Summe der Teilwirkungen zu erwarten wäre. Schließlich können die beiden Erdalkalien sich in ihrer Wirkung potenzieren. Man vergleiche hierzu die Konzentration $2 \cdot 10^{-5}$ in Versuch 1 und 3.

Strontiumsalze beeinflussen die Spaltung der Hexosediphosphorsäure annähernd in derselben Richtung wie Magnesiumsalze. Sie stimmen auch darin mit den Magnesiumsalzen überein, daß sie bei der hohen Konzentration von $2 \cdot 10^{-3}$ die Milchsäurebildung nur wenig im Gegensatz zu Calciumsalzen beeinträchtigen.

Von den Bariumverbindungen läßt sich sagen, daß auch sie die Milchsäurebildung, abgesehen von der höchsten Konzentration, nicht vermindern sondern sogar steigern. Das gilt für vier von sechs Versuchen. In Versuch 4 und 6 ist unter dem Einfluß der Bariumsalze die Milchsäurebildung vermindert.

[9]) Haarmann: l. c.

Tabelle 4. Hexosediphosphatzusatz.

Skelettmuskel (Kaninchen).

Suspensionsflüssigkeit: Versuch 3, 4 und 6: dest. Wasser, Versuch 1 und 2: Phosphatpuffer, Versuch 5: Natriumbikarbonat.

Nr.	Zusätze	mg %: Milchsäure							
		direkter Vers.	Kontrollvers.	Hexosediphosphat	Konzentration der Chloride:				
					2.10^{-7}	2.10^{-6}	2.10^{-5}	2.10^{-4}	2.10^{-3}
1	$CaCl_2$	606	762	1086	1086	1080	1098	996	—
	$MgCl_2$				1248	1038	1050	1164	—
	$CaCl_2+MgCl_2$				1122	1110	1350	1050	—
	$SrCl_2$				1140	1170	1248	1290	—
	$BaCl_2$				1290	1110	1098	1074	—
2	$CaCl_2$	681	738	915	915	996	984	1035	—
	$MgCl_2$				975	1053	1065	996	—
	$CaCl_2+MgCl_2$				1002	1005	996	975	—
	$SrCl_2$				1008	1062	1005	1005	—
	$BaCl_2$				1041	971	966	996	—
3	$CaCl_2$	549	681	1245	1449	1530	1395	1314	—
	$MgCl_2$				1350	1431	1398	1626	—
	$CaCl_2+MgCl_2$				1500	1500	1485	1512	—
	$SrCl_2$				1269	1305	1350	1305	—
	$BaCl_2$				1410	1350	1320	1395	—
4	$CaCl_2$	392	540	1106	—	—	1270	1146	596
	$MgCl_2$				—	—	1236	1172	1164
	$SrCl_2$				—	—	1090	1032	985
	$BaCl_2$				—	—	1045	1010	870
5	$CaCl_2$	510	660	1080	—	—	1244	1096	664
	$MgCl_2$				—	—	1120	1076	1136
	$SrCl_2$				—	—	1112	—	996
	$BaCl_2$				—	—	1108	1164	928
6	$CaCl_2$	508	648	976	982	870	802	814	850
	$MgCl_2$				976	1020	940	1044	900
	$CaCl_2+MgCl_2$				906	930	960	840	828
	$SrCl_2$				1004	996	948	976	990
	$BaCl_2$				927	960	906	900	886

Es sei hier angeführt, daß die Erdalkalien auf den oxydativen Abbau der Hexosediphosphorsäure wie Meier[10]) und Clasen[11]) zeigen konnten, beschleunigend wirken. Eine Aus-

[10]) K. Meier: l. c.
[11]) Clasen: l. c.

nahme macht das Barium, das die Oxydation der Hexosediphosphorsäure unbeeinflußt läßt und bei gewissen Konzentrationen sogar hemmt.

Versuchsserie IV.

Von großem theoretischen Interesse ist das Verhalten des Glukoseabbaues durch Herzmuskelgewebe unter dem Einfluß der Erdalkalien. Wissen wir doch, daß Calcium- und Magnesiumsalze in einem bestimmten Mischungsverhältnis für einen normalen Ablauf der Herzaktion unentbehrlich sind. Bekanntlich kann beim künstlich durchströmten Tierherzen das Calcium durch Strontium ersetzt werden.

Die Calciumwirkung ist in allen Fällen einheitlich. In starken Verdünnungen regt es die Milchsäurebildung aus Glukose mehr oder weniger stark an. In mittleren Konzentrationen jedoch setzt bereits zunehmende Schädigung des Glukoseabbaus ein, die in der physiologischen Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ stark ausgesprochen ist. Die Milchsäurebildung ist in den Versuchen mit Hundemuskulatur im Versuch 1 um 21 %, im Versuch 2 um 23 %, im Versuch 3 um 41 % gegenüber dem Kontrollversuch verringert, unter der Magnesiumwirkung dagegen um 48 %, bzw. 33 %, bzw. 2 % erhöht, wie überhaupt der Einfluß der Magnesiumsalze in einer gesteigerten Glykolyse besteht. Im allgemeinen nimmt die Steigerung der Milchsäurebildung mit der Konzentration der Magnesiumsalze zu. Rinderherzen verhalten sich Calciumsalzen gegenüber etwas verschieden vom Hundeherzen. Sehr gut ist dies aus dem Versuch 4 zu erkennen, in welchem Calciumchlorid bei einer Konzentration, die bei Hundeherzen bereits zu einer starken Hemmung führt, die Milchsäurebildung ganz außerordentlich steigert. Man sieht weiter hieraus, daß die Organe von verschiedenen Tieren verschieden reagieren.

Kommen Calcium- und Magnesiumchlorid gleichzeitig in einer Konzentration, wie sie ihrem Gehalt im Blutserum entspricht, zur Anwendung, so ergibt sich in allen Fällen, daß die Förderung der Wirkung der Magnesiumsalze auf die Milchsäurebildung durch Calciumsalz aufgehoben wird. Im Versuch 2 und 3 wird der hemmende Einfluß der Calciumsalze durch Magnesium sogar noch verstärkt. In den übrigen Versuchen 1, 4 und 5 wird die Milchsäure in annähernd gleichen Mengen wie im Kontrollversuch gebildet, d. h. Calcium und Magnesium führen zu einer normalen Glykolyse. Im sonstigen treten bei

Tabelle 5.

Herz, Glukosezusatz.

Phosphatpuffer.

Versuch 1—3: Hund, Versuch 4 und 5: Rind.

Nr.	Zusätze	mg %: Milchsäure						
		direkter Versuch	Null-versuch	Glukose				
				Konzentration der Chloride:				
				0,0	2.10^{-7}	2.10^{-6}	2.10^{-5}	2.10^{-4}
1	$CaCl_2$	204	312	1020	1086	1068	972	870
	$MgCl_2$			„	1086	1080	1098	1356
	$CaCl_2+MgCl_2$			„	1050	1194	1080	990
	$SrCl_2$			„	1050	1200	864	798
	$BaCl_2$			„	1068	1026	960	948
2	$CaCl_2$	320	414	975	930	882	811	792
	$MgCl_2$			„	958	982	1002	1158
	$CaCl_2+MgCl_2$			„	870	896	906	694
	$SrCl_2$			„	916	864	810	702
	$BaCl_2$			„	982	900	744	750
3	$CaCl_2$	180	322	945	1060	908	795	690
	$MgCl_2$			„	1012	1020	975	950
	$CaCl_2+MgCl_2$			„	954	970	924	645
	$SrCl_2$			„	825	810	820	630
	$BaCl_2$			„	960	856	862	680
4	$CaCl_2$	356	372	398	382	400	428	880
	$MgCl_2$			„	482	435	392	486
	$CaCl_2+MgCl_2$			„	—	—	—	428
	$SrCl_2$			„	832	498	480	432
	$BaCl_2$			„	406	436	450	453
5	$CaCl_2$	363	552	645	633	648	630	585
	$MgCl_2$			„	603	630	699	750
	$CaCl_2+MgCl_2$			„	675	663	690	610

stärkeren Verdünnungen des Calcium-Magnesiumchloridgemisches alle Möglichkeiten auf, wie sie bei gleichzeitiger Darreichung von zwei Stoffen denkbar sind.

Der Einfluß des Strontiumchlorids auf die Glykolyse im Herzmuskel ist in allen Versuchen einheitlich; zunehmende Hemmung der Milchsäurebildung mit ansteigender Konzentration von einem bestimmten für die einzelnen Versuchstiere bei

verschiedenen Konzentrationen liegenden Maximum. Dieses Maximum liegt im Versuch 1 bei einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-6}$, in Versuch 4 bei einer Verdünnung von $2 \cdot 10^{-7}$. Im Versuch 2 und 3 setzt bereits in den stärksten von uns verwandten Verdünnungen eine Hemmung ein. Das Maximum der Wirkung wird also in unserem Konzentrationsbereich in diesem Versuch nicht erreicht. Die Strontiumsalze sind in einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ unter den Erdalkalien das stärkste Gift für die Milchsäurebildung aus Glukose.

Bariumchlorid läßt lediglich, das gilt ganz allgemein vom Herzmuskel des Hundes, Hemmungswirkungen, die mit der Konzentration zunehmen, auf die Milchsäurebildung erkennen. Am Rinderherzen werden geringe Steigerungen beobachtet.

Versuchsserie V.

In dieser Versuchsreihe soll die Wirkung der Erdalkalimetalle auf den Glukoseabbau im Hirngewebe deswegen getrennt besprochen werden, weil der Abbaumechanismus der Glukose durch Hirngewebe von dem im Herzmuskelgewebe abweicht. Bekanntlich verläuft die Milchsäurebildung aus Glukose im Herzmuskel und den übrigen Organen über die Hexosediphosphorsäure, nicht aber im Hirn, Lunge und Retina.

Wie aus Tabelle 6 hervorgeht, ist der Einfluß der Erdalkalisalze auf die Hirnglykolyse nur sehr gering. Hirne von verschiedenen Tieren verhalten sich den Giften gegenüber individuell verschieden. Es sei hier besonders hervorgehoben, daß selbst sehr hohe Konzentrationen der Erdalkalimetalle von $2 \cdot 10^{-3}$ die Milchsäurebildung unbeeinflußt lassen, ja sie sogar steigern können, während die zehnfach stärkere Verdünnung im Herzmuskel mit Ausnahme des Magnesiums bereits zu einer starken Hemmung der Milchsäurebildung führt. Dies unterschiedliche Verhalten zweier verschiedener Organe auf die Glykolyse, d. h. die Milchsäurebildung aus Glukose, ist ein Beweis dafür, daß die Abbauwege der Glukose in diesen beiden Organen verschieden sein müssen. Wegen der z. T. recht erheblichen Unterschiede in der Wirkungsweise der einzelnen Erdalkaliverbindungen bei dem Hirn verschiedener Tiere muß auf die Tabelle verwiesen werden.

Tabelle 6.

Hirn, Hund, Glukosezusatz. Versuch 2: Kalb,
Suspensionsflüssigkeit: Versuch 3 u. 4 Phosphatpuffer, Vers. 1, 2 u. 5 $NaHCO^3$.

Nr.	Zusätze	mg %: Milchsäure							
		direkter Vers.	Nullvers.	Glukose Kontrolle	Konzentration der Chloride:				
					2.10^{-7}	2.10^{-6}	2.10^{-5}	2.10^{-4}	2.10^{-3}
1	$CaCl_2$	180	194	594	565	565	546	570	584
	$MgCl_2$				522	558	630	666	684
	$CaCl_2+MgCl_2$				586	590	598	598	608
	$SrCl_2$				726	660	644	624	616
	$BaCl_2$				606	636	632	586	594
2	$CaCl_2$	123	145	519	609	516	519	501	525
	$MgCl_2$				522	518	516	495	510
	$CaCl_2+MgCl_2$				501	486	510	510	504
	$SrCl_2$				495	495	540	525	507
	$BaCl_2$				514	465	435	405	396
3	$CaCl_2$	194	180	792	810	834	870	890	
	$MgCl_2$				880	865	842	790	
	$CaCl_2+MgCl_2$				744	730	720	788	
	$SrCl_2$				710	658	694	836	
	$BaCl_2$				910	1014	855	836	
4	$CaCl_2$	257	206	1142	1260	1166	1104	873	
	$MgCl_2$				1060	921	750	720	
	$CaCl_2+MgCl_2$				—	—	—	782	
	$SrCl_2$				1177	1157	1330	1149	
	$BaCl_2$				1190	980	760	1142	
5	$CaCl_2$	154	180	454	442	439	550	675	528
	$MgCl_2$				528	540	550	556	582
	$CaCl_2+MgCl_2$				418	504	512	504	605
	$SrCl_2$				438	518	445	460	550
	$BaCl_2$				488	452	392	410	440

Versuchsserie VI.

Die bisher besprochenen Versuche hatten das Verhalten der Milchsäurebildung im Gewebe unter der Einwirkung der alkalischen Erden zum Gegenstand. In folgenden Versuchen soll die Zuckerbildung aus Stärke in Lebergewebe behandelt werden. Auf die Bestimmung der Milchsäure kann hier verzichtet werden, weil Lebergewebe aus Glykogen — Stärke verhält sich

biologisch gleich — nach Untersuchungen Haarmann's[12]) keine Milchsäure bildet. In der Leber ist die Glukose das Endprodukt der anaeroben Glykogenspaltung. Im Muskelgewebe dagegen werden die gebildeten Zucker zu tieferen Abbaustufen abgebaut, unter denen die Milchsäure der Menge nach vorherrscht.

Die Menge der zu den Einzelversuchen verwendeten Leber betrug 2 g. Es wurden drei Versuchsreihen durchgeführt und zwar Versuchsreihe 1 Kaninchenleber, 2 u. 3 Hundeleber. Die Versuchsergebnisse sind aus der Tabelle 7 ersichtlich.

Es ergab sich, daß Calciumchlorid in mittleren Konzentrationen $2 \cdot 10^{-6}$ bis $2 \cdot 10^{-4}$ die Stärkeverzuckerung in der Leber stark hemmt; die Größenordnung der Hemmung wechselt bei den Lebern verschiedener Tiere sehr stark. Sie beträgt im Versuch 1 bei der Konzentration von $2 \cdot 10^{-6}$ maximal 41 % und im Versuch 2 bei einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-5}$ maximal 39 %. Die Zuckerbildung ist in diesen beiden Versuchen also annähernd um den gleichen Betrag herabgesetzt; die maximal hemmenden Konzentrationen dagegen sind verschieden. In Versuch 3 ist Calciumchlorid fast wirkungslos, nur bei der Konzentration von $2 \cdot 10^{-5}$ ist eine leichte Hemmung feststellbar. In sehr starken Verdünnungen $2 \cdot 10^{-7}$ und bei der höchsten von uns angewandten Konzentration von $2 \cdot 10^{-3}$ fördern Calciumsalze die Zuckerbildung in der Leber. Die nach Injektion von Calciumsalzen auftretende Hyperglykämie dürfte nach unseren Versuchen zumindesten z. T. auf eine direkte Calciumwirkung auf die Zukkerbildung aus Glykogen in der Leber zu beziehen sein. Hinzu kommt noch die erregende Wirkung der Calciumsalze auf den Sympathicus, die ihrerseits zu einer Zuckerausscheidung aus der Leber führt.

Im Gegensatz zu dem Calciumchlorid führt Magnesiumchlorid besonders in den mittleren Konzentrationen zu einer starken Steigerung der Zuckerbildung aus Stärke. Die absoluten Werte für die Zuckernachbildung sind ungefähr doppelt so groß wie unter der Calciumwirkung. Die individuellen Unterschiede in der Reaktionsweise der Lebern verschiedener Tiere sind sehr groß. Beim Zusammenwirken von gleichen Mengen Calcium- und Magnesiumchlorid ist die Zuckerbildung gesteigert. Das Magnesium hat die Wirkung des Calciums aufgehoben in der Art, daß die Magnesiumwirkung vorherrscht. Im Versuch 1 hat z. B. die Konzentration $2 \cdot 10^{-5}$ Calciumchlorid die Zuckerbildung

[12]) W. Haarmann: l. c.

Tabelle 7.

Leber, Versuch 1: Kaninchen, Versuch 2 und 3: Hund.

Versuch 1 u. 2: ohne Pufferzusatz, Versuch 3: Phosphatpuffer $P_H = 6{,}8$, m/20.

Versuchsanordnung		mg % Hexose			mg % Hexosenachbildung			Hexosenachbildg. % v. Kontrollvers.		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
direkter Versuch		2570	2960	2570	—	—	—	—	—	—
Nullversuch		3310	3900	3460	740	940	790	—	—	—
Stärke (Kontrol.)		3835	5135	4665	1265	2175	2095	100	100	100
$CaCl_2$	2.10^{-7}	4100	5500	4700	1530	2540	2130	121	117	102
	2.10^{-6}	3110	4550	4630	740	1590	2060	59	73	98
	2.10^{-5}	3420	4280	4460	850	1320	1790	67	61	86
	2.10^{-4}	3560	4780	4760	990	1820	2090	78	84	100
	2.10^{-3}	4250	5250	—	1680	2290	—	133	105	—
$MgCl_2$	2.10^{-7}	3860	5610	4630	1290	2650	2060	102	122	98
	2.10^{-6}	3900	6100	5060	1330	3140	2490	109	144	118
	2.10^{-5}	5240	5820	4880	2670	2860	2310	211	131	110
	2.10^{-4}	4750	5740	4880	2180	2780	2310	172	128	110
	2.10^{-3}	4460	4720	—	1890	1760	—	149	81	—
$CaCl_2 + MgCl_2$	2.10^{-7}	4060	5200	4700	1490	2240	2130	118	103	102
	2.10^{-6}	4550	5730	4580	1980	2770	2010	157	127	96
	2.10^{-5}	5050	5960	4460	2480	3000	1890	196	138	90
	2.10^{-4}	4250	5810	4460	1680	2850	1890	133	131	90
	2.10^{-3}	4100	5000	—	1530	2040	—	121	93	—
$SrCl_2$	2.10^{-7}	4060	4960	4404	1490	2000	1834	118	92	87
	2.10^{-6}	4450	5660	4530	1880	2700	1960	149	124	94
	2.10^{-5}	4400	5360	4530	1830	2400	1960	145	110	94
	2.10^{-4}	4350	5500	4650	1780	2540	2080	141	117	99
	2.10^{-3}	3710	4360	—	1140	1400	—	90	65	—
$BaCl_2$	2.10^{-7}	4450	4860	4230	1880	1900	1660	149	87	79
	2.10^{-6}	4010	5310	5000	1440	2350	2430	114	108	116
	2.10^{-5}	4300	—	4760	1730	—	2190	137	—	105
	2.10^{-4}	3960	4750	4406	2030	1790	1836	161	82	88
	2.10^{-3}	4600	4430	—	1390	1470	—	110	68	—

um 33 % gegenüber der Norm verringert, die gleiche Konzentration von Magnesiumchlorid um 111 %, beim kombinierten Zusatz des Salzes um 96% gesteigert.

Die Strontiumwirkung entspricht der Magnesiumwirkung mit der Einschränkung, daß die Ausschläge nicht so groß sind.

Der Einfluß der Bariumsalze ist nicht einheitlich. Die Unterschiede im Verhalten der Lebern von einzelnen Tieren sind sehr erheblich, sodaß sich kaum allgemeine Gesetzmäßigkeiten aufstellen lassen.

Zusammenfassung.

Die Chloride der alkalischen Erden Magnesium, Calcium, Strontium und Barium verändern den Ablauf des anaeroben Kohlenhydratabbaues sehr stark. Die Wirkung ist in hohem Maße von der Konzentration der Salze abhängig. Hohe Gaben wirken oft umgekehrt wie kleine Gaben. Besonders empfindlich ist die Einwirkung der Erdalkalien auf die Milchsäurebildung aus Glukose im Herzmuskelgewebe. Bei einem physiologischen Calciumchloridgehalt der Suspensionsflüssigkeit von $2 \cdot 10^{-4}$ hemmt das Calcium die Milchsäurebildung sehr stark, das Magnesium dagegen regt sie stark an. Die beiden übrigen Erdalkalien Strontium und Barium entsprechen in ihrer Wirkung dem Calcium. In sehr starken Verdünnungen dagegen fördern das Calcium den Glukoseabbau, Magnesiumsalze gleichfalls. Der Glukoseabbau durch Hirngewebe wird durch die Erdalkalien selbst in hohen Konzentrationen nicht nennenswert in Mitleidenschaft gezogen, ein Beweis für einen zweifachen Abbaumechanismus der Glukose durch tierisches Gewebe. Beim Abbau des Glykogens überwiegen die fördernden Wirkungen der Erdalkalien, desgleichen beim Abbau der Hexosediphosphorsäure.

Die Zuckerbildung in der Leber wird durch Magnesium- und Strontiumsalze besonders in den Konzentrationen von $2 \cdot 10^{-6}$ bis $2 \cdot 10^{-4}$ gesteigert, durch Calciumsalze im ganzen Konzentrationsbereich stark gehemmt. Bei einem Calciumchloridgehalt von $2 \cdot 10^{-3}$ regt Calciumchlorid die Zuckerbildung an. Beim Zusammenwirken von gleichen Calcium- und Magnesiumchloridmengen wird die hemmende Wirkung des Calciums durch Magnesium aufgehoben, beim Glukoseabbau durch Herzmuskel stark abgeschwächt.

Lebenslauf.

Am 25. August 1902 wurde ich in Haltern i. Westf. als Sohn des Organisten Wilhelm Strickling geboren. Ich besuchte die Volksschule und Rektoratschule meiner Heimatstadt, das Gymnasium in Dülmen sowie das kath. Lehrerseminar in Recklinghausen, an dem ich die erste Lehrerprüfung ablegte. Nach mehrjähriger Unterbrechung meines Studiums bezog ich die Universität in Bonn und bestand im Jahre 1928 die Ergänzungs-Reifeprüfung am Rh. Friedrich-Wilhelm-Gymnasium in Köln.

Meinem medizinischen Studium oblag ich an den Universitäten Bonn und Münster, wo ich im Herbst 1932 das medizinische Staatsexamen bestand.

Nach Abschluß des praktischen Jahres erhielt ich im Dezember 1933 die Approbation als Arzt und bin seither als Assistenzarzt am Krankenhaus St. Marienheim in Wuppertal-Elberfeld tätig.

Am Schlusse der Arbeit möchte ich noch Gelegenheit nehmen, Herrn Privatdozenten Dr. Dr. Haarmann für die freundliche Ueberlassung des Themas und seine wertvollen Anregungen bei der Anfertigung der Arbeit verbindlichst zu danken.